

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 19 日 (19.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/015424 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 33/68 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009889
- (22) 国際出願日: 2003 年 8 月 4 日 (04.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-233468 2002 年 8 月 9 日 (09.08.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アークレイ株式会社 (ARKRAY, INC.) [JP/JP]; 〒601-8045 京都府京都市南区東九条西明田町 5 7 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小坂 秀子 (KOSAKA, Hideko) [JP/JP]; 〒601-8045 京都府京都市南区東九条西明田町 5 7 アークレイ株式会社内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 吉田 稔, 外 (YOSHIDA, Minoru et al.); 〒543-0014 大阪府大阪市天王寺区玉造元町 2 番 3 2-1 3 0 1 Osaka (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TEST PIECE FOR PROTEIN ASSAY AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 蛋白質測定用試験片およびその製造方法

(57) Abstract: A test piece for protein assay which is to be used in quantifying or semiquantifying a protein and contains an acidic pH indicator. This test piece for protein assay contains a surfactant as a sensitizer for elevating the coloration sensitivity for the protein. As the acidic pH indicator, use may be made of, for example, a triphenylmethane-based indicator. Also, it is intended to provide a process for producing a test piece for protein assay. In this process, an absorbent carrier is impregnated with a liquid containing an acidic pH indicator and a sensitizer and then dried to thereby give the test piece for protein assay. As the sensitizer, a surfactant is employed.

(57) 要約: 本発明は、蛋白質を定量または半定量するために使用され、かつ酸性 pH 指示薬を含む蛋白質測定用試験片に関する。この蛋白質測定用試験片は、蛋白質に対する発色感度を高めるための増感剤として、界面活性剤を含んでいる。酸性 pH 指示薬としては、たとえばトリフェニルメタン系指示薬が用いられる。本発明ではさらに、蛋白質測定用試験片の製造方法が提供される。この製造方法は、酸性 pH 指示薬および増感剤を含んだ含浸液を吸収性担体に含浸させた後に、これを乾燥させることにより蛋白質測定用試験片が製造される。増感剤としては、界面活性剤が使用される。

WO 2004/015424 A1

明 細 書

蛋白質測定用試験片およびその製造方法

5 技術分野

本発明は、蛋白質含有試料(たとえば血液や尿などの体液、蛋白質含有飲料、工場廃水)中に存在する蛋白質を測定するための蛋白質測定用試験片およびその製造方法に関する。

10 背景技術

生体試料中の蛋白質を測定することは、病理学的診断において重要である。たとえば、肝臓機能が低下した場合には、血清アルブミンの量が減少する一方、腎炎、ネフローゼ症候群、結石、腫瘍等の腎・尿路疾患、循環系及び中枢神経系の疾患などの場合には、尿中の蛋白質の量が増加する。したがって、アルブミンなどの蛋白質を測定することは、これらの疾患の診断において重要な指針となり得るのである。

蛋白質測定の分野においては、蛋白質誤差指示薬を用いた簡便な測定方法が知られている。この測定方法では、蛋白質誤差指示薬として、たとえばテトラブロムフェノールブルー(TBPB)が用いられており、一例を挙げれば、TBPBを用いた尿試験紙が一次スクリーニング用として広く用いられている。TBPBは、蛋白質が存在すると、pH3付近でフェノール性ヒドロキシ基の解離が起こり、黄色から青色に変化するため、蛋白質を検出することができる。

しかしながら、TBPBを指示薬として用いた試験紙は、臨床的に必要とされる10~20mg/dLの低濃度蛋白質に対する検出感度が不十分なため、蛋白質を正確に検出できない場合がある。たとえば、カラーチャートとの比較により行われる目視判定においては、陰性蛋白質と痕跡蛋白質の色が近いために区別が難しく判定が困難である。一方、尿試験紙の測定装置を用いる場合においても、TBPBの感度が低いためにしばしば判定を誤る場合がある。

そのため、低濃度な蛋白質をより高感度に定量できる技術が望まれていた。

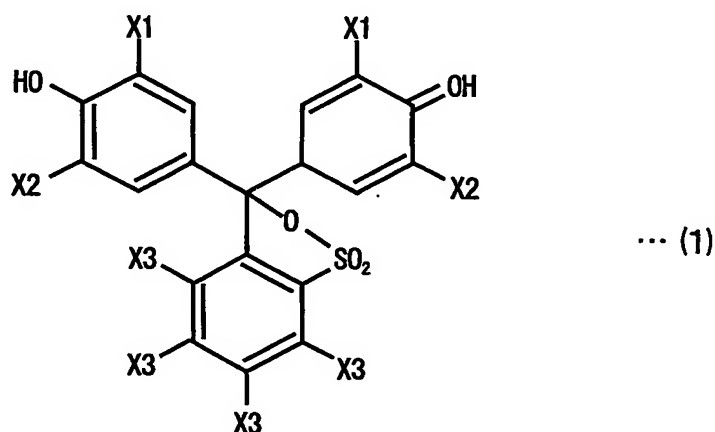
発明の開示

上述した課題を解決すべく本発明者が鋭意検討した結果、本発明者は、試験片に界面活性剤を含有させれば、低濃度の蛋白質を高感度で測定することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の第1の側面により提供される蛋白質測定用試験片は、蛋白質を定量または半定量するために使用され、かつ酸性pH指示薬を含む蛋白質測定用試験片であって、蛋白質に対する発色感度を高めるための増感剤として、界面活性剤を含んでいる。

10 本発明の第2の側面においては、蛋白質を定量または半定量するために使用される蛋白質測定用試験片を製造する方法であって、酸性pH指示薬および増感剤を含んだ含浸液を吸収性担体に含浸させた後に、これを乾燥させることにより蛋白質測定用試験片を製造する方法において、上記増感剤として、界面活性剤を使用する、蛋白質測定用試験片の製造方法が提供される。

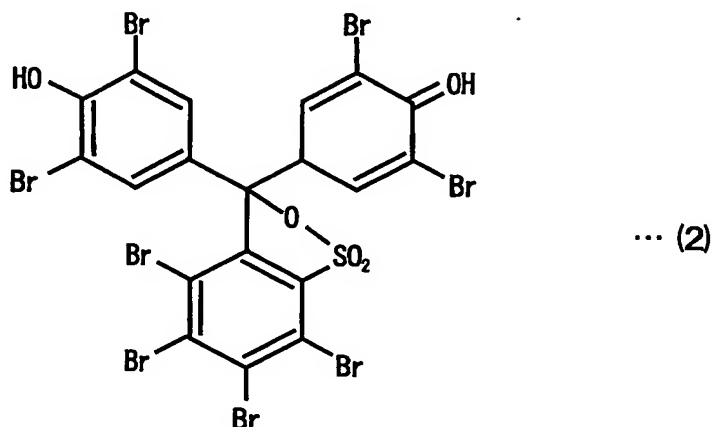
15 本発明において使用することができる酸性pH指示薬としては、たとえばトリフェニルメタン系指示薬が挙げられる。トリフェニルメタン系指示薬としては、典型的には、下記化学式(1)で示されるものが挙げられる。



化学式(1)において、X1はハロゲン、ニトロ基またはニトロソ基であり、X2およびX3は同一または異なるハロゲンである。

本発明においては、トリフェニルメタン系指示薬として、下記化学式(2)で示さ

れるテトラブロムフェノールブルー(TBPB)を使用するのが好ましい。



含浸液中の酸性pH指示薬(たとえばTBPB)の濃度は、特に限定されないが、典型的には0.1~5mM、好ましくは0.3~0.1mMとされる。

- 5 界面活性剤(増感剤)としては、カチオン系の界面活性剤を用いるのが好ましく、これに加えて、あるいはこれに代えてノニオン系の界面活性剤を使用してもよい。

カチオン系の界面活性剤としては、たとえば第4級アンモニウム塩を使用することができる。第4級アンモニウム塩としては、たとえばアルキルジメチルベンジルアンモニウム、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、ベンザルコニウム塩、およびイミダゾリウム塩が挙げられる。カチオン系の界面活性剤としては、脂肪族アミン塩を使用することもできる。

ノニオン系の界面活性剤としては、エーテル型、エーテルエステル型、エステル型、および含窒素型のいずれをも使用することができる。

- 15 エーテル型の界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン2級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンステロールエーテル、ポリオキシエチレンラノリン誘導体、アルキルフェノールホルマリン縮合物の酸化エチレン誘導体、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー、およびポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルが挙げられる。

- 20 エーテルエステル型の界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびポリオキシエ

チレンソルビトール脂肪酸エステルが挙げられる。

- エステル型の界面活性剤としては、たとえばポリエチレングリコール脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセリド、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、およびショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。

含窒素型の界面活性剤としては、脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、ポリオキシエチレンアルキルアミン、およびアルキルアミノオキシサイドが挙げられる。

- 本発明におけるカチオン系の界面活性剤としては、典型的には、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、臭化ラウリルトリメチルアンモニウム、またはゼフィラミンが使用され、ノニオン系の界面活性剤としては、典型的には、ポリエチレングリコールが使用される。もちろん、複数種の界面活性剤を併用してもよく、その場合には、カチオン系の界面活性剤とノニオン系の界面活性剤とを組み合わせ使用するのが好ましい。典型的には、カチオン系界面活性剤である臭化ベンジルトリメチルアンモニウムと、ノニオン系の界面活性剤であるポリエチレングリコールを組み合わせ使用される。

含浸液中の増感剤(界面活性剤)の濃度は、特に限定されないが、典型的には0.01~5wt%、好ましくは0.01~1wt%とされる。

- 増感剤としては、界面活性剤に加えて、ポリカーボネートやポリビニルアルコールなどの高分子材料を使用してもよい。

含浸液のpHは、酸性pH指示薬のpKa値よりもやや低い値に設定される。酸性pH指示薬としてTBPBを使用する場合には、含浸液のpHは2.0~4.5とされ、好ましくは2.0~3.5とされる。

- 緩衝剤としては、含浸液のpH(たとえばpH2.0~4.5の範囲)において良好な緩衝能を有し、酸性pH指示薬と蛋白質との反応を阻害しないものであれば何れでもよい。緩衝剤としては、たとえばグリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、コハク酸緩衝液、リンゴ酸緩衝液、あるいは酒石酸緩衝液を用いることができる。含浸液中の緩衝剤の濃度は、特に限定されないが、典型的には0.1~1.5M、好ましくは0.3~1Mである。

吸収性担体としては、蛋白質成分を含まない多孔性物質を使用することができ、たとえばシート状または膜状の形態のものが使用される。多孔性物質としては、たとえば紙状物、フォーム(発泡体)、織布状物、不織布状物、および編物状物が挙げられる。吸収性担体を形成するための材料としては、たとえば綿、麻、セル
5 ロース、ニトロセルロース、セルロースアセテート、ロックウール、ガラス繊維、
シリカ繊維、カーボン繊維、ボロン繊維、ポリアミド、アラミド、ポリビニルア
ルコール、ポリビニルアセテート、レーヨン、ポリエステル、ナイロン、ポリア
クリル酸、ポリアクリル酸エステル、およびポリオレフィンが挙げられる。これ
ら吸収性担体の形状は、特に限定されないが、矩形、長矩形、円形あるいは楕円
10 形が一般的である。

本発明の蛋白質測定用試験片は、そのままでも使用することができるが、非吸
収体に接着させて使用することもできる。

非吸収体としては、たとえばシート状または膜状の形態のものが使用される。
非吸収体を形成するための材料としては、たとえばポリエチレンテレフタレート、
15 ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニ
リデン、およびポリスチレンが挙げられる。

実施例

[実施例 1]

20 本実施例では、アルブミン濃度が0.3mg/dL(陰性)または15mg/dL(陽性)の尿を試
験片に含浸させ、それぞれについて反射率を測定した。試験片は、含浸液を濾紙
(Whatman社製「3MMChr」)に含浸させた後にそれを乾燥させることにより形成した。
含浸液としては、表1に示した基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面
活性剤である臭化ベンジルトリメチルアンモニウムを0.2wt%添加したものを使
25 用した。反射率は、色差計を用いて、測定波長を630nmとして測定した。測定結果
については、表2に示した。

[実施例 2]

本実施例においては、含浸液として、表1の基本組成に対して、増感剤として
カチオン系界面活性剤である臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムを0.01wt

%添加したものをを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[実施例 3]

- 5 本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面活性剤である臭化ラウリルトリメチルアンモニウムを 0.01wt% 添加したものをを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[実施例 4]

- 10 本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてノニオン系界面活性剤であるポリエチレングリコールを 0.5wt% 添加したものをを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[実施例 5]

- 15 本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面活性剤である臭化ベンジルトリメチルアンモニウムを 0.2wt% およびノニオン系界面活性剤であるポリエチレングリコールを 0.5wt% を併用したものをを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[実施例 6]

- 20 本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面活性剤である臭化ラウリルトリメチルアンモニウムを 0.01wt% およびノニオン系界面活性剤であるポリエチレングリコールを 0.5wt% を併用したものをを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

25 [実施例 7]

本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面活性剤であるゼフィラミンを 0.01wt% およびノニオン系界面活性剤であるポリエチレングリコールを 0.5wt% を併用したものをを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

%添加したものを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[実施例 3]

- 5 本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面活性剤である臭化ラウリルトリメチルアンモニウムを 0.01wt% 添加したものを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[実施例 4]

- 10 本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてノニオン系界面活性剤であるポリエチレングリコールを 0.5wt% 添加したものを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[実施例 5]

- 15 本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面活性剤である臭化ベンジルトリメチルアンモニウムを 0.2wt% およびノニオン系界面活性剤であるポリエチレングリコールを 0.5wt% を併用したものを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[実施例 6]

- 20 本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面活性剤である臭化ラウリルトリメチルアンモニウムを 0.01wt% およびノニオン系界面活性剤であるポリエチレングリコールを 0.5wt% を併用したものを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

25 [実施例 7]

本実施例においては、含浸液として、表 1 の基本組成に対して、増感剤としてカチオン系界面活性剤であるゼフィラミンを 0.01wt% およびノニオン系界面活性剤であるポリエチレングリコールを 0.5wt% を併用したものを用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

[比較例 1]

本比較例においては、含浸液として基本組成のもの（界面活性剤（増感剤）を含まないもの）を用いた以外は、実施例 1 と同様にして反射率を測定した。その結果を表 2 に示した。

5

表 1：基本組成

指示薬	緩衝剤 (pH3.4)	溶媒
TBPB 0.5mM	リンゴ酸緩衝液 0.8M	エタノール 30wt%

表 2：測定結果

	増感剤	反射率 (%)		差分 Δ (%)
		0.3mg/dl (陰性)	15mg/dl (陽性)	
実施例 1	臭化ベンジルトリメチルアンモニウム 0.2wt%	60.7	39.3	21.4
実施例 2	臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム 0.01wt%	60.4	40.6	19.8
実施例 3	臭化ラウリルトリメチルアンモニウム 0.01wt%	59.0	38.7	20.3
実施例 4	ポリエチレングルコール 0.5wt%	57.0	40.4	16.6
実施例 5	臭化ベンジルトリメチルアンモニウム 0.2wt% ポリエチレングルコール 0.5wt%	60.6	38.3	22.3
実施例 6	臭化ラウリルトリメチルアンモニウム 0.01wt% ポリエチレングルコール 0.5wt%	59.1	35.9	23.2
実施例 7	ゼフィラミン 0.01wt% ポリエチレングリコール 0.5wt%	61.2	41.5	19.8
比較例 1	なし	60.7	48.9	11.8

表 2 から明らかなように、アルブミン濃度が 15mg/dL のときの反射率は、界面活性剤を含有させた場合には、界面活性剤を含有させない場合に比べて小さくなっている。そのため、陰性時 (0.3mg/dL) と陽性時 (15mg/dL) との差分 Δ (%) は、界面活性剤を含ませた場合には、界面活性剤を含ませない場合の 2 倍程度となっている。したがって、界面活性剤を含ませた場合には、アルブミンに対する感度が高くなり、アルブミン濃度が 10~20mg/dL 程度の低濃度であっても、適切にアルブミンを検出できるといえる。とくに、カチオン系の界面活性剤を単独で、あるいは

これに加えてノニオン系の界面活性剤を併用した場合には、アルブミンの検出感度が高くなっている。この点からは、増感剤としては、カチオン系の界面活性剤を使用するのが好ましいといえる。

- 5 なお、各実施例における実験結果は尿サンプルに関するものであるが、本発明は尿に限らず、蛋白質を含んだ種々の試料、たとえば血液、蛋白質含有飲料、工場廃水における蛋白質を定量する場合にも適用することができる。

請 求 の 範 囲

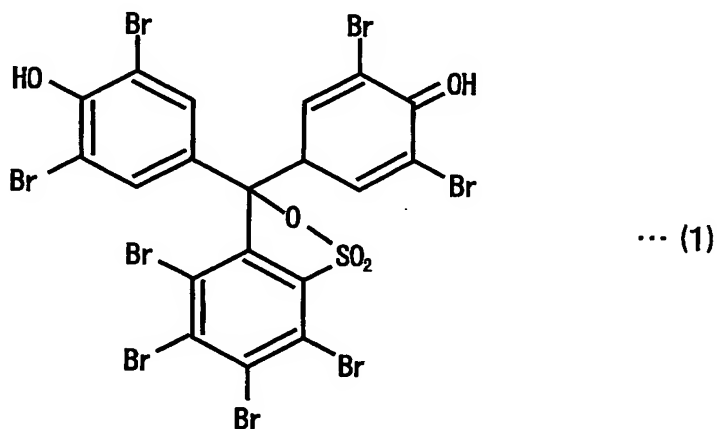
1. 蛋白質を定量または半定量するために使用され、かつ酸性pH指示薬を含む蛋白質測定用試験片であって、

5 蛋白質に対する発色感度を高めるための増感剤として、界面活性剤を含んでいる、蛋白質測定用試験片。

2. 上記酸性pH指示薬は、トリフェニルメタン系指示薬である、請求項1に記載の蛋白質測定用試験片。

10

3. 上記トリフェニルメタン系指示薬は、下記化学式(1)で示されるテトラブロムフェノールブルーである、請求項2に記載の蛋白質測定用試験片。



4. 上記増感剤として、カチオン系の界面活性剤を含んでいる、請求項1に記載
15 の蛋白質測定用試験片。

5. 上記カチオン系の界面活性剤は、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭
化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、臭化ラウリルトリメチルアンモニウム、
およびゼフィラミンからなる群より選択される少なくとも1種である、請求項4
20 に記載の蛋白質測定用試験片。

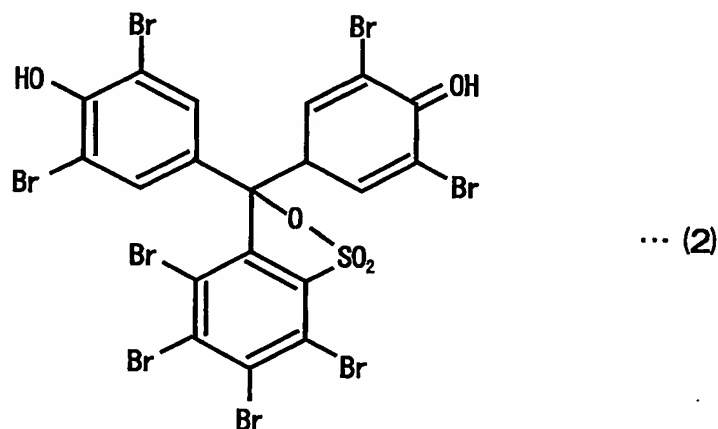
6. 上記増感剤として、ノニオン系の界面活性剤を含んでいる、請求項1に記載の蛋白質測定用試験片。
7. 上記ノニオン系の界面活性剤は、ポリエチレングリコールである、請求項6
- 5 に記載の蛋白質測定用試験片。
8. 上記増感剤として、カチオン系の界面活性剤とノニオン系の界面活性剤とを組み合わせ使用して使用する、請求項1に記載の蛋白質測定用試験片。
- 10 9. 上記カチオン系界面活性剤は臭化ベンジルトリメチルアンモニウムであり、上記ノニオン系の界面活性剤はポリエチレングリコールである、請求項8に記載の蛋白質測定用試験片。
- 15 10. 蛋白質を定量または半定量するために使用される蛋白質測定用試験片を製造する方法であって、酸性pH指示薬および増感剤を含んだ含浸液を吸収性担体に含浸させた後に、これを乾燥させることにより蛋白質測定用試験片を製造する方法において、
- 上記増感剤として、界面活性剤を使用する、蛋白質測定用試験片の製造方法。
- 20 11. 上記界面活性剤として、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、臭化ラウリルトリメチルアンモニウム、ゼフィラミン、およびポリエチレングリコールからなる群より選択される少なくとも1種を使用する、請求項10に記載の蛋白質測定用試験片の製造方法。
- 25 12. 上記界面活性剤として、臭化ベンジルトリメチルアンモニウムおよびポリエチレングリコールを組み合わせ使用して使用する、請求項11に記載の蛋白質測定用試験片の製造方法。
13. 上記含浸液における上記界面活性剤の含有量は、0.01～5wt%に設定される、

請求項10に記載の蛋白質測定用試験片の製造方法。

14. 上記含浸液における上記界面活性剤の含有量は、0.01～1 wt%に設定される、請求項13に記載の蛋白質測定用試験片の製造方法。

5

15. 上記酸性pH指示薬として、下記化学式(2)で示されるテトラブロムフェノールブルーを使用する、請求項10に記載の蛋白質測定用試験片の製造方法。



16. 上記含浸液における上記酸性pH指示薬の濃度は、0.1～5mMに設定される、請求項10に記載の蛋白質測定用試験片の製造方法。

17. 上記含浸液のpHは、上記酸性pH指示薬pKa以下に設定される、請求項16に記載の蛋白質測定用試験片の製造方法。

15 18. 上記含浸液のpHは、2.0～4.5に設定される、請求項17に記載の蛋白質測定用試験片の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N33/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N33/48-33/98

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-123128 A (Hokko Chemical Industry Co., Ltd.), 15 May, 1998 (15.05.98), Claims; Par. Nos. [0017], [0023] to [0026] (Family: none)	1-18
X	JP 2001-302660 A (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 31 October 2001 (31.10.01), Par. Nos. [0038], [0021] (Family: none)	1-18
A	JP 5-249122 A (Miles Inc.), 28 September, 1993 (28.09.93), Par. No. [0038] & EP 545128 A & US 5326707 A	17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 August, 2003 (21.08.03)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 G01N33/68

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 G01N33/48-33/98

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-123128 A, (北興化学工業株式会社) 1998. 05. 15 特許請求の範囲、【0017】、【0023】～【0026】 (ファミリーなし)	1-18
X	JP 2001-302660 A, (和光純薬興業株式会社) 2001. 10. 31 【0038】、【0021】 (ファミリーなし)	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 08. 03

国際調査報告の発送日

02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加々美 一恵

2 J

9408

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 5-249122 A, (マイルス・インコーポレイテッド) 1993. 09. 28 【0038】 & EP 545128 A & US 5326707 A	17